

**ГОЛОВАЧ И.Ю., д.м.н., профессор***Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев*

БИСФОСФОНАТЫ И АТИПИЧНЫЕ ПЕРЕЛОМЫ БЕДРА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ОТВЕТЫ НА ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ

Резюме. В статье представлены современные данные с обзором литературы относительно спорного вопроса о наличии связи между длительным приемом бисфосфонатов и атипичными переломами бедренной кости. Бисфосфонаты сегодня являются наиболее мощными модуляторами костной ткани с высокими показателями эффективности, что подтверждено в высококачественных рандомизированных контролируемых испытаниях с оценкой частоты переломов в качестве конечной точки. Одновременно, начиная с 2005 года, на медицинских конгрессах разного уровня прозвучал ряд докладов, а также были опубликованы наблюдения необычных, низкоэнергетических, с атипичной локализацией (подвертельные и диафизарные) переломов бедренной кости, которые возникают у пациентов, принимающих алендронат в течение 5–10 лет. Было высказано мнение, что эти атипичные переломы могут быть связаны с длительным приемом бисфосфонатов вследствие негативного влияния последних на костный метаболизм. Однако многочисленные исследования и тщательный анализ FDA не установили связи между длительным приемом бисфосфонатов и возникновением атипичных переломов костей. Обзор полученных данных не показал увеличения риска переломов у женщин, принимающих бисфосфонаты, и наличия четкой связи между долговременным приемом бисфосфонатов и развитием атипичных переломов бедра. Для подавляющего большинства пациентов с остеопорозом именно бисфосфонаты являются важным и мощным оружием против переломов, и их преимущества намного перевешивают риски их использования. Таким образом, в настоящее время нет убедительных данных, подтверждающих повышенный риск этого типа переломов при длительном приеме бисфосфонатов, а также не определены четкие механизмы, позволяющие объяснить такую связь.

Ключевые слова: бисфосфонаты, остеопороз, лечение, атипичные переломы бедра, анализ результатов исследований.

Бисфосфонаты (БФ) являются одними из наиболее эффективных средств при лечении и профилактике остеопороза. Во многих крупных клинических испытаниях продемонстрирована высокая эффективность БФ в снижении риска вертебральных и внепозвоночных переломов, увеличении минеральной плотности костной ткани у больных с остеопорозом. Знания об их эффективности базируются на высококачественных рандомизированных контролируемых испытаниях с оценкой частоты переломов в качестве конечной точки [7, 8, 14, 19, 27]. Преимущества бисфосфонатов также распространяются на другие нарушения метаболизма костной ткани, так как БФ с успехом применяются в лечении болезни Педжета, метастатического поражения костей, миеломной

болезни, глюкокортикоид-индуцированного остеопороза и многих других форм вторичного остеопороза. Недавнее исследование продемонстрировало, что в период между 2001 и 2008 годами 144 670 низкоэнергетических переломов у женщин Соединенных Штатов Америки были предупреждены благодаря приему БФ [31].

Сейчас бисфосфонаты являются препаратами первого выбора в лечении остеопороза [1, 3, 4]. Их достоинства заключаются в выборочном действии на костную ткань, самой мощной способности повышать минеральную плотность костной ткани (МПКТ) среди всех известных на сегодня антирезорбтивных средств и незначительной частоте побочных эффектов, риск которых существенно меньше по сравнению с преимуществами препаратов [2].

Терапия бисфосфонатами сопровождается рядом побочных эффектов, наиболее известными и наиболее изученными из которых являются расстройства желудочно-кишечного тракта. Их частота снижается при урежении приема бисфосфонатов (преимущества имеют препараты, которые принимают 1 раз в неделю и 1 раз в месяц), а также при соблюдении правил приема, общих для всех бисфосфонатов [1]. Внутривенное введение бисфосфонатов (золедроновая кислота) может вызывать острую реакцию в виде гриппоподобного синдрома с лихорадкой, миалгиями, артралгиями. Обычно эти симптомы проходят в течение нескольких дней. Высокие дозы бисфосфонатов, вводимые внутривенно, могут вызвать нарушение функции почек, поэтому внутривенное введение бисфосфонатов противопоказано при тяжелой почечной недостаточности и требует контроля при снижении скорости клубочковой фильтрации у пациентов. Использование бисфосфонатов для внутривенного введения (прежде всего золедроновой кислоты в высоких дозах) связывалось со случаями остеонекроза челюсти. Однако такие случаи чаще регистрировались при применении бисфосфонатов в случае лечения злокачественных заболеваний, а также после экстракции зубов во время инфузий препарата [1, 2, 29]. Повышенный риск аритмий также чаще регистрируется при применении золедроновой кислоты [8].

Одновременно, начиная с 2005 года, на медицинских конгрессах разного уровня прозвучал ряд докладов, а также были опубликованы описания и наблюдения необычных, низкоэнергетических, с атипичной локализацией (подвертельные и диафизарные) переломов бедренной кости, которые возникают у пациентов, принимающих алендронат в течение 5–10 лет [16, 26]. Среди этих пациентов были и такие, у которых не определялся остеопороз по денситометрическим критериям. Было высказано мнение о том, что эти атипичные переломы могут быть связаны с длительным приемом бисфосфонатов, вследствие негативного влияния последних на костный метаболизм. Было высказано также мнение о возможном механизме, связанном с нарушением нормального ремоделирования кости вследствие длительной блокады костной резорбции и недостаточным «ремонтom» возникающих микропереломов (микротрещин). Преобладающая сегодня гипотеза о патофизиологии атипичных переломов бедренной кости указывает, что жесткое и длительное подавление резорбции костной ткани приводит к накоплению в кости микроповреждений и развитию нестойкости костной ткани в месте максимальной нагрузки, а именно в подвертельных или диафизарных отделах бедра [9, 23, 25, 26, 30].

В 2008 году A.S. Neviaser и соавт. [23] опубликовали наблюдение 70 случаев возникновения низкоэнергетических переломов, 36 % из которых имели место у пациентов, принимавших алендронат в среднем 6,9 года. После анализа ученые пришли к выводу, что именно алендронат был причиной возникновения атипичных переломов бедренной кости. В этом же году было опублико-

вано еще одно сообщение, в котором проводилось сравнение 41 случая атипичного перелома бедренной кости с 82 типичными (межвертельными) переломами [21]. Авторы также пришли к выводу, что возникновение атипичных (подвертельных) переломов бедра было связано с долговременным приемом бисфосфонатов. Одновременно о случаях атипичных переломов костей (прежде всего бедренной кости) заявило еще несколько исследователей, что вызвало заинтересованность и обеспокоенность возможным новым побочным эффектом бисфосфонатов.

Но прежде всего необходимо определить, что считать **атипичным подвертельным переломом бедра**. Подвертельные переломы определены как переломы, происходящие в зоне, расположенной дистальнее (от 2,5 до 5 см) малого вертела. Однако эта анатомическая классификация имеет несколько вариаций. Подвертельные переломы, возникающие на фоне длительной терапии БФ, как оказалось, характеризуются определенными особенностями [16].

В качестве дефиниции для атипичных переломов была избрана такая, с которой можно было бы сравнивать результаты всех последующих исследований. Целевая группа экспертов Американского общества по костным и минеральным исследованиям (American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)) определила главные и неглавные признаки полных и неполных атипичных бедренных переломов. Основные (главные) характеристики включают их местоположение в субтрохантерной области (подвертельные) и в теле (диафизарные) бедренной кости, наличие поперечной или короткой наклонной ориентации перелома (30°), минимальную связь с травмой или отсутствием таковой, острый выступ при полном переломе и отсутствие дробления (неоскольчатые переломы). Неглавные особенности атипичных переломов включают их взаимосвязь с утолщением кортикального слоя кости, периостальную реакцию, продромальные боли (иногда в течение 1 месяца в паховой области и поясничном отделе позвоночника), билатеральность, отсроченное заживление, коморбидность с другими заболеваниями и сопутствующим использованием других лекарственных средств, включая бисфосфонаты и другие антирезорбтивные средства, глюкокортикоиды и ингибиторы протонной помпы [12, 18, 20]. Типичная рентгенограмма подобного перелома представлена на рис. 1.

Характерные отличия от типичных подвертельных переломов позволили выделить этот тип переломов в отдельную группу и гипотетически связать с приемом бисфосфонатов. В отличие от атипичных типичные подвертельные переломы характеризуются спиральной линией перелома, истончением коркового вещества диафиза, что является причиной хрупкости кости, частым наличием осколков, а также возникновением на фоне травмы.

Подвертельные переломы — довольно редкий тип перелома бедра, возникающий, как правило, в результате высокоэнергетических травм, патологического перелома в пожилом возрасте или в результате остеопороза при

низкоэнергетической травме [24]. И хотя частота подвертельных переломов намного ниже, чем других переломов бедренной кости, на них приходится около 3 % всех переломов бедренной кости у пожилых людей [25]. Подвертельные переломы чаще встречаются у женщин, а средний возраст их возникновения превышает 80 лет. F. Leung и соавт. в 2010 году [22] опубликовали ретроспективный анализ, целью которого было документирование частоты низкотравматических подвертельных/диафизарных переломов бедра в Гонконге за 5-летний период. В общей сложности было выявлено 88 случаев подвертельных и 66 — диафизарных бедренных переломов, что составило соответственно 3,9 и 2,9 % всех зарегистрированных переломов на фоне остеопороза.

Мысль о связи между длительным применением бисфосфонатов (алендронат) и необычными диафизарными переломами бедренной кости впервые была высказана в 2005 году C.V. Odvina и соавт. [25], сообщившими о девяти

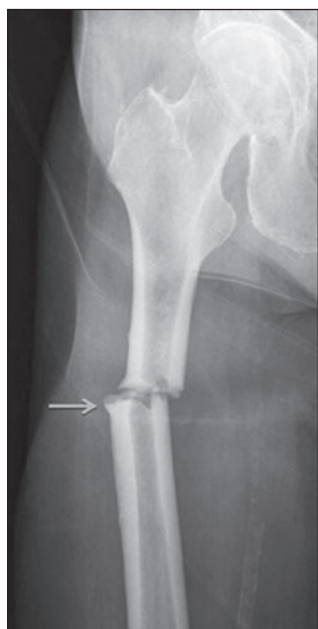


Рисунок 1. Рентгенограмма пациентки 82 лет с атипичным подвертельным переломом бедра (цит. по Bush L.A., Chew F.S., 2009 [13]). Основные признаки, по которым данный перелом отнесен к атипичным: расположение в субтрохантерной области, поперечная ориентация перелома, отсутствие дробления, наличие утолщения коркового вещества

ти пациентах с остеопорозом или остеопенией, леченных алендронатом в течение 3–8 лет, у которых были зарегистрированы низкоэнергетические переломы бедренной кости. Атипичные переломы бедра были установлены у 5 пациентов, их характеристика представлена в табл. 1. Необходимо добавить, что у всех пациентов наблюдалось замедление заживления переломов. Следует отметить, что у некоторых пациентов была диагностирована остеопения, а у двоих остеопороз был патогенетически связан с приемом глюкокортикоидов.

Впоследствии были описаны и другие случаи возникновения атипичных переломов бедренной кости при использовании памидроната, ибандроната, ризедроната и золедроната [12, 20]. Средняя продолжительность приема бисфосфонатов составила около 7 лет (от 1 до 16 лет), большинство пациентов имели односторонние переломы.

В исследовании O.S. Neviaser и соавт. (2008) [23] представлены данные ретроспективного 5-летнего изучения низкоэнергетических подвертельных и диафизарных переломов бедренной кости, которые поступали в Центр травмы США. Рентгенограммы были оценены экспертами для выявления симптомов, которые позволили бы отнести данные переломы к группе подвертельных и диафизарных. Таким образом было отобрано 70 пациентов, 25 из которых получали лечение алендронатом. 19 пациентов из 25 (76 %) имели типичные рентгенологические признаки атипичного перелома по сравнению с 1 пациентом из 45 тех, кто не использовал алендронат (отношение шансов = 139, 95% ДИ 19–939, $p < 0,0001$). Средняя длительность приема алендроната составляла 6,2 года. Исследователи сделали вывод, что атипичные подвертельные переломы могут быть потенциально связаны с приемом бисфосфонатов.

В недавнем исследовании A. Giusti и соавт. (2010) [17] проанализированы 26 публикаций клинических случаев возникновения атипичных переломов бедренной кости и тематические обзоры. Во всех описанных случаях возникновения атипичных подвертельных переломов имело место длительное применение алендроната.

F. Leung с соавт. (2009) [22] ретроспективно оценили всех пациентов с диафизарными бедренными переломами костей за период 2003–2008 гг. и выделили 10 пациентов, которые сообщили о длительном применении бисфосфонатов. У всех пациентов костный обмен характери-

Таблица 1. Первое представление 5 случаев возникновения подвертельных переломов на фоне терапии бисфосфонатами (цит. по [24]). Клиническая характеристика пациентов

Перелом бедра	Возраст, лет	Билатеральный перелом	Остеопороз	Прием бисфосфонатов	Длительность приема, лет	Сопутствующая терапия
Подвертельный	52	Нет	Нет (osteopenia)	Алендронат	8	Кальций, витамин D
Проксимальный	68	Да	Да	Алендронат	8	Эстрогены, кальций, витамин D
Проксимальный	67	Да	Нет (osteopenia)	Алендронат	5	Кальций, витамин D
Подвертельный	49	Нет	Да (глюкокортикоидный)	Алендронат	3	Преднизолон, кальций, витамин D
Подвертельный	64	Нет	Да (глюкокортикоидный)	Алендронат	4	Преднизолон, кальций, витамин D

зовался низким уровнем, также были значительно снижены маркеры формирования костной ткани. Однако авторы акцентировали внимание на крайне низком проценте общего числа бедренных диафизарных и подвертельных переломов, связанных с приемом бисфосфонатов.

Еще в одном контролируемом исследовании, объединившем 6 исследований, изучалась ассоциация подвертельных переломов с приемом бисфосфонатов [24]. При обобщении данных оказалось, что частота подвертельных переломов была выше, чем переломов других локализаций, у женщин, принимающих пероральные бисфосфонаты. Однако неизвестно, предшествовала ли травма возникновению переломов или нет. Это исследование также содержит ограничения в виде отсутствия рентгенологического контроля, клинической оценки и информации о типе и длительности использования бисфосфонатов. Таким образом, несмотря на полученные результаты, четко связать возникновение переломов с приемом бисфосфонатов оказалось невозможным.

В 2010 году было опубликовано еще одно исследование D.M. Black и соавт. (2010) [9], в котором указано на низкую частоту возникновения атипичных переломов (подвертельных или диафизарных) у женщин с анамнезом приема бисфосфонатов около 10 лет. Авторами были проанализированы данные о 284 переломах бедренной кости у 14 195 женщин, которые принимали участие в рандомизированных исследованиях FIT, FLEX, HORIZON (табл. 2). В общей сложности 12 переломов у 10 пациентов были классифицированы как атипичные, происходящие в подвертельной или диафизарной области бедра; совокупное их значение составило 2,3 на 10 000 пациенто-лет. По сравнению с плацебо относительный риск переломов составил 1,03 (95% ДИ 0,06–16,46) при использовании алендроната в исследовании FIT; 1,50 (95% ДИ 0,25–9,00) при использовании золедроновой кислоты в HORIZON-PFT. Хотя увеличение риска не было значимым, доверительные интервалы были широкими.

Данное исследование, как и предыдущие, в которых пытались установить связь между приемом бисфосфонатов и возникновением атипичных переломов бедра, имело некоторые ограничения: во-первых, отсутствие рентгенологического анализа переломов, во-вторых, интерпретация этого анализа была ограничена небольшим количеством событий и большими доверительными интервалами.

J. Bilezikian и соавт. (2009) [6] сообщили о возникновении подвертельных переломов в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ризедроната III фазы при постменопаузальном остеопорозе у 15 000 женщин. В ходе испытания до 3 лет средняя частота возникновения подвертельных переломов составляла 0,14 % при приеме 2,5 мг ризедроната в день ($n = 4998$); 0,13 % при приеме 5 мг ризедроната ($n = 5395$); 0,17 % — в группе плацебо. В активном контролируемом исследовании ризедроната в разных дозировках (35 мг один раз в неделю, 75 мг в течение двух последовательных дней в месяц, 150 мг один раз в месяц) случаев подвертельных переломов не было зарегистрировано вообще.

Отчеты, связывающие долгосрочное использование бисфосфонатов с риском развития атипичных переломов бедренной кости, принудили руководство Американского общества по костным и минеральным исследованиям (ASBMR) назначить Целевую группу экспертов для рассмотрения ключевых вопросов, связанных с этой проблемой. Мультидисциплинарная экспертная группа рассмотрела все имеющиеся на данный момент опубликованные работы, касающиеся атипичных переломов бедренной кости, и доклинические исследования, которые могли бы прояснить их возможный патогенез. В июне 2008 года FDA запросило информацию у всех производителей бисфосфонатов в отношении потенциальных сигналов возникновения атипичных переломов бедра у женщин с остеопорозом, лечение которых осуществлялось данными лекарственными средствами. Оказалось, что повышенный риск

Таблица 2. Характеристика 10 пациентов с подвертельными и диафизарными переломами бедренной кости, зарегистрированными в исследованиях FIT, FLEX и HORIZON (адаптировано по Black et al. [9])

Исследование	Возраст, лет	Исследуемый препарат	Время от рандомизации до перелома, дни (года)	Билатеральность	Продромальные симптомы	Сопутствующая терапия
FIT	75	Плацебо	962 (2,6)	Нет		Нет
FIT	69	Алендронат	1682 (4,6)	Нет		Нет
FLEX	79	Алендронат (первый перелом)	1250 (3,4)	Нет		Алендронат, 6 лет (перед участием в FLEX)
		Алендронат (второй перелом)	1369 (3,8)			
FLEX	80	Алендронат/плацебо	1257 (3,4)	Нет		Алендронат, 6 лет (перед участием в FLEX)
FLEX	83	Алендронат	1006 (2,8)	Нет		Алендронат, 5 лет (перед участием в FLEX)
HORIZON	65	Золедроновая кислота	454 (1,2)	Нет	Боль в бедре	Ралоксифен
HORIZON	78	Плацебо	1051 (2,9)	Нет	Боль в бедре	Нет
HORIZON	65	Золедроновая кислота	732 (2,0)	Нет		Нет
HORIZON	72	Плацебо	321 (0,9)	Нет		Кальцитонин
HORIZON	71	Золедроновая кислота (2 перелома)	934 (2,6)	Да	Боль в костях	Заместительная гормональная терапия

переломов у жінок, використовують бисфосфонати, повністю відсутній. Отримані дані показали, що серед пацієнток, приймали бисфосфонати, атипичні переломи бедра зустрілися з такою ж частотою, як і серед інших жінок, страждають остеопорозом і не приймають дані препарати.

Доклінічні дані, в яких оцінювали вплив бисфосфонатів на рівень в крові поперечних соєдинень колагену і продукція його созрівання, накоплення мікроповреждений, процеси мінералізації, ремоделювання, васкуляризації і ангиогенеза, характеризують біологічні причини потенційної взаємозв'язку цих переломів з довгостроковим використанням бисфосфонатів [15]. Предполагается, что данные механизмы работают в тандеме [28]. Органическая матрица кости, состоящая главным образом из коллагена, определяет ее эластичность и прочность. Использование бисфосфонатов может негативно влиять на процесс созревания коллагена [11]. Бисфосфонаты могут также влиять на распределение плотности костной минерализации (BMDD). Чем более разнородным является BMDD, тем ниже риск возникновения новых трещин и формирования переломов. Применение бисфосфонатов приводит к увеличению общей минерализации кости и к ее большей однородности, снижая показатель BMDD [10], увеличивая таким образом риск трещин и микропереломов. Наконец, бисфосфонаты имеют различное воздействие на разные виды переломов. При острых переломах длинных трубчатых костей бисфосфонаты, как правило, неэффективны, так как данные переломы заживают через эндохондральное окостенение.

Например, C.V. Odvina и соавт. [25] сообщили, что при гистоморфометрии губчатой кости пациентов, которые принимали алендронат (3–8 лет) и имели спонтанные неverteбральные переломы, было выявлено существенное угнетение формирования кости с уменьшением или полным отсутствием остеобластических поверхностей. Остеокластические поверхности были также малы, а количество лакун резорбции снизилось наполовину.

У пациентов, которые длительно принимали алендронат (в течение 8 лет), а затем имели подвертельные/диафизарные переломы, биопсия костной ткани продемонстрировала, как ожидалось, значительное снижение уровня показателей костеобразования, однако они не коррелировали со снижением активности костной резорбции. Наоборот, количество остеокластов было увеличено в образцах бедренной кости, не было найдено также участков гиперминерализации. Эти данные позволяют предположить, что в основе возникновения переломов лежит дисбаланс между формированием и резорбцией костной ткани, а не чрезмерное подавление костеобразования [32].

Таким образом, гистоморфометрические исследования привели к противоречивым результатам, а патоморфологическая основа возникновения атипичного перелома так и не определена.

Впервые вопрос о связи длительного приема бисфосфонатов и атипичных переломов был рассмотрен в 2009 году. Первая работа, на которую ссылается в своем сообщении FDA [5], продемонстрировала приблизительно одинаковую частоту подвертельных переломов костей в национальной датской когорте в зависимости от приема алендроната. Исследователи пришли к выводу, что переломы в обеих группах следует рассматривать как последствия остеопороза, а не медикаментозного влияния. Второе исследование продемонстрировало частоту возникновения подвертельных переломов на фоне приема алендроната в шведской популяции — 1/1000 в год, что было в 46 раз выше, чем у нелеченных данными препаратами пациентов. Однако после долгих статистических сопоставлений с общей частотой переломов и темпами их роста ученые пришли к выводу, что это приемлемый риск [7, 30]. И действительно, с поправкой на возраст частота переломов бедра в США неуклонно снижалась за период с 1995 по 2005 год, что совпало со временем выведения бисфосфонатов на рынок. В обоих исследованиях предположили, что чаще подвертельные переломы случались у пациентов, принимающих глюкокортикоиды.

Несмотря на первые полученные ответы, вопрос о том, имеют ли атипичные подвертельные переломы бедренной кости причинную связь с терапией бисфосфонатами, продолжает широко обсуждаться в мире, но пока еще окончательно не решен. Мнение о том, что бисфосфонаты повышают риск атипичных подвертельных переломов бедра, базируется на описаниях клинических случаев и ретроспективном анализе историй болезни пациентов с атипичными подвертельными/диафизарными переломами. В целом эти данные подчеркнули масштаб проблемы, тем не менее они являются недостаточным доказательством того, что длительный прием бисфосфонатов ассоциирован с возникновением этих переломов.

Последствия долгосрочного подавления активной резорбции костной ткани включают повышенную минерализацию костей, изменения в составе минеральной матрицы и увеличение микроповреждений, которые могут снижать прочность костей. Хотя эти положения и выглядят правдоподобными, однако они не являются прямым доказательством. Двусторонние переломы, возникающие у многих пациентов, подтверждают подозрение о стрессовом механизме возникновения травмы и наличии дополнительных (кроме приема лекарственных средств) механизмов, модулирующих костный метаболизм. Микротрещины, неадекватная минерализация и нарушения обмена коллагена являются главными патофизиологическими кандидатами. Многие эксперты считают, что длительное подавление костного ремоделювания алендронатом может быть связано с новой формой недостаточности костного обмена и являться причиной перелома бедренной кости [16]. Исследования не продемонстрировали, что весь класс бисфосфонатов производит аналогичный результат, но пациенты, которые длительно получали любой бисфосфонат (от 5 до 10 лет), должны быть включены в группу риска.

Еще одна проблема заключается в сложности представления рентгенологических и клинических характеристик переломов, связанных с приемом бисфосфонатов. Во многих случаях было трудно отделить влияние других факторов. Например, в большинстве исследований, в которых описано возникновение атипичных переломов бедра, пациенты принимали глюкокортикоиды и имели вторичный остеопороз, что само по себе может быть фактором риска развития подвертельных переломов [9, 22, 24, 31] и нарушения костного метаболизма.

Интригующим является сходство между атипичными переломами бедра, которые описаны при длительном приеме бисфосфонатов, и классическими переломами, наблюдающимися у взрослых пациентов с гипофосфатазией, врожденными расстройствами, связанными с мутациями в гене, кодирующем костный изофермент щелочной фосфатазы [35, 36]. При таких состояниях внеклеточное накопление неорганического пирофосфата в кости препятствует адекватному росту и растворению гидроксиапатита, тем самым блокируя скелетную минерализацию, вызывая «стресс-арест» кости. Клинически у таких пациентов переломы возникают в латеральном отделе бедра в подвертельной области, ассоциируются с костным утолщением и продормальными болями. Кроме того, конкретные формы остеопороза, например связанные с дефицитом карбоангидразы II, мутациями гена катепсина К, которые характеризуются дисфункцией остеокластов с последующим избыточным образованием кости с формированием участков утолщения коры и переломами, имеют поразительное сходство с описанными атипичными переломами бедра при приеме бисфосфонатов. Поскольку эти сходства подтверждают гипотезу о бисфосфонат-ассоциированном угнетении костного метаболизма, данные наблюдения также поднимают другие вопросы, такие как роль генетических факторов в нарушениях минерализации и возникновении атипичных переломов костей [16, 36].

С позиций доказательной медицины арбитром при установлении причинно-следственной связи между приемом бисфосфонатов и возникновением атипичных переломов бедра должны были выступить рандомизированные клинические исследования. Однако низкая частота развития таких переломов и разная длительность приема бисфосфонатов не выявили значимых корреляционных связей между событиями [28].

На сегодняшний день главным вопросом для врачей, занимающихся проблемой остеопороза и лечения пациентов с этим заболеванием, является выделение группы больных с наиболее высоким риском развития атипичных подвертельных/диафизарных переломов бедренной кости на фоне низкоэнергетической травмы. За исключением длительного приема алендроната, подобными провоцирующими факторами являются длительный прием глюкокортикоидов, ингибиторов протонной помпы, кальцитонина, а также женский пол [5, 24]. Таким образом, ряд актуальных вопро-

сов и направлений исследований на сегодня представлен следующим образом:

- Стандартизация определения «подвертельный перелом», в том числе «типичный» и «атипичный».
- Предоставление описательной эпидемиологии на основе крупномасштабных исследований с четкой стандартизированной рентгенографической характеристикой.
- Определение частоты переломов бедренной кости, механизма повреждения и сопутствующей патологии.
- Идентификация факторов риска, которые с большой вероятностью связаны с приемом бисфосфонатов.
- Патолофизиологические исследования и определение механизма дифференциации атравматического (на фоне недостаточности кости) и низкотравматического перелома.
- Проведение долгосрочных крупных перспективных наблюдательных исследований, позволяющих оценить частоту подвертельных/диафизарных переломов бедренной кости у пациентов, принимающих и не принимающих бисфосфонаты.
- Проведение долгосрочных крупных перспективных наблюдательных исследований у пациентов с подвертельными/диафизарными переломами бедра для оценки особенностей заживления перелома.
- Изучение необходимости добавления препаратов анаболического действия (активные метаболиты витамина D, терипаратид) к бисфосфонатам для предупреждения возможного возникновения подвертельных/диафизарных переломов.

Подводя итог многих исследований и описаний клинических случаев по проблеме возникновения подвертельных/диафизарных переломов бедренной кости, необходимо отметить, что обзор полученных данных не показал увеличения риска переломов у женщин, принимающих бисфосфонаты, и наличия четкой связи между длительным приемом бисфосфонатов и развитием атипичных переломов бедра. Для подавляющего большинства пациентов с остеопорозом именно бисфосфонаты являются важным и мощным оружием против переломов, и их преимущества намного перевешивают риски при использовании.

FDA продолжает активно рассматривать этот вопрос [33]. В 2011 году прошли два мировых конгресса, посвященных проблеме остеопороза, на которых очень остро дискутировалась проблема связи приема бисфосфонатов и возникновения атипичных подвертельных/диафизарных переломов бедренной кости, — 11-й Европейский конгресс по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ECCEO, Валенсия, 23–26 марта 2011 г.) и 3-й Объединенный конгресс Европейского общества кальцифицированных тканей и Международного общества костей и минералов (ECTS&IBMS, Афины, 7–11 мая 2011 г.). Были сформулированы основные выводы по данной проблеме, которые представлены ниже:

1. В настоящее время нет убедительных данных, подтверждающих повышенный риск этого типа переломов

при длительном приеме бисфосфонатов, а также не определены четкие механизмы, позволяющие объяснить такую связь.

2. Бисфосфонаты проявили себя как эффективное средство в профилактике и лечении переломов, возникающих на фоне остеопороза. Высказано предположение о том, что эта выгода может быть ослаблена после длительного периода терапии (например, после 10 лет приема бисфосфонатов).

3. В настоящее время нет данных о потенциальной целесообразности определения биомаркеров костной ткани и минеральной плотности костной ткани для обоснования решений, касающихся продолжения или прекращения терапии бисфосфонатами.

4. Врачи должны обсуждать проблему атипичных переломов бедренной кости с пациентами при долгосрочном приеме бисфосфонатов и принять решение о необходимости продолжения терапии после 5–10 лет лечения.

5. Клиническая оценка риска переломов (например, FRAX) не позволяет выявлять пациентов с риском возникновения атипичных переломов бедренной кости и принимать решение относительно продолжения или прекращения лечения.

FDA рекомендовало пациентам продолжать прием медикаментов, если их врач не принял иного решения [33]. Также агентство рекомендовало информировать работ-

ников здравоохранения о возможном риске атипичного перелома подвздошной области бедренной кости у пациентов, перорально принимающих бисфосфонаты.

Несмотря на более глубокое понимание феномена атипичного перелома бедра на протяжении последних 6 лет, неопределенность продолжает интриговать исследователей в этой области. Клинические наблюдения атипичных переломов свидетельствуют о глубоко патологическом состоянии с тяжелыми биомеханическими последствиями. Тем не менее основные механизмы, причины и последствия развития этих переломов остаются неизвестными. Необходимы дальнейшие исследования для определения конкретной роли терапии бисфосфонатами, генетических маркеров и других предрасполагающих факторов в развитии атипичных переломов. По мнению многих исследователей, атипичные переломы бедра имеют поразительное сходство с переломами, возникающими на фоне редких генетических аномалий, что подчеркивает роль генетических факторов в развитии данных переломов. Однако всем врачам необходимо обращать внимание на состояние кортикального слоя кости у пациентов, длительно принимающих бисфосфонаты, жалобы пациентов на необъяснимые боли в паху и в бедре, постоянно мониторировать состояние костной ткани для оценки эффективности применения противоостеопоротических препаратов.

Список литературы

- Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Бисфосфонаты: мифы и реальность // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. — 2010. — № 9 (сентябрь). — С. 52–59.
- Головач И.Ю. Еволюція бисфосфонатів: сходження на вершину // Мистецтво лікування. — 2009. — № 9–10. — С. 68–74.
- Казимирко В.К., Коваленко В.Н., Мальцев В.И. Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение. — К.: Морион, 2007. — 160 с.
- Поворознюк В.В., Орлик Т.В., Дзерович Н.І. та ін. Оцінка ефективності та безпечності алендронової кислоти (остеомакс) у лікуванні первинного та вторинного остеопорозу // Укр. ревм. журнал. — 2009. — № 3(37). — С. 71–79.
- Abrahamsen B., Eiken P., Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study // J. Bone Miner. Res. — 2009. — Vol. 24(6). — P. 1095–1102.
- Bilezikian J., Klemes A., Silverman S., Cosman F. Subtrochanteric fracture reports coincident with risidronate use // J. Bone. Miner. Res. — 2009. — Vol. 24 (Suppl. 1); <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=0367cfaa-4d0d-47d8-a57a-ff76098839a2>.
- Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B. et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group // Lancet. — 1996. — Vol. 348. — P. 1535–1541.
- Black D.M., Delmas P.D., Eastell R., Reid I.R., Boonen S. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 356. — P. 1809–1822.
- Black D.M., Kelly M.P., Genant H.K. et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 362. — P. 1761–1771.
- Boivin G.Y., Chavassieux P.M., Santora A.C., Yates J., Meunier P.J. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women // Bone. — 2000. — Vol. 27. — P. 687–694.
- Boskey A.L., Spevak L., Weinstein R.S. Spectroscopic markers of bone quality in alendronate treated postmenopausal women // Osteoporos. Int. — 2009. — Vol. 20. — P. 793–800.
- Bunning R.D., Rentfro R.J., Jelinek J.S. Low-energy femoral fractures associated with long-term bisphosphonate use in a rehabilitation setting: a case series // PM&R. — 2010. — Vol. 2. — P. 76–80.
- Bush L.A., Chew F.S. Subtrochanteric Femoral Insufficiency Fracture in Woman on Bisphosphonate Therapy for Glucocorticoid-Induced Osteoporosis // Radiology Case Reports. — 2009. — Vol. 4(1). — P. 35–39.
- Chesnut C.H. III, Skag A., Christiansen C. et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis // J. Bone Miner. Res. — 2004. — Vol. 19. — P. 1241–1249.
- Donnelly E., Meredith D.S., Nguyen J.T. et al. Reduced cortical bone compositional heterogeneity with bisphosphonate treatment in postmenopausal women with intertrochanteric and subtrochanteric fractures // J. Bone Miner. Res. — 2011. — Vol. 9. — P. 245–252.
- Girgis C.M., Seibel M.J. Bisphosphonate use and femoral fractures in older women // JAMA. — 2011. — Vol. 305. — P. 2068–2074.
- Giusti A., Hamdy N.A., Papapoulos S.E. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy. A systematic review of case/case series studies // Bone. — 2010. — Vol. 47. — P. 169–180.
- Goh S.K., Yang K.Y., Koh J.S. et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution // J. Bone Joint Surg. Br. — 2007. — Vol. 89. — P. 349–353.
- Harris S.T., Watts N.B., Genant H.K. et al. Effects of risidronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risidronate Therapy (VERT) Study Group // JAMA. — 1998. — Vol. 282. — P. 1344–1352.
- Koh J.S., Goh S.K., Png M.A., Kwek E.B., Howe T.S. Femoral cortical stress lesions in long-term bisphosphonate therapy: a herald of impending fracture? // J. Orthop. Trauma. — 2010. — Vol. 24. — P. 75–81.

21. Lenart B.A., Neviaser A.S., Lyman S., Chang C.C., Edobor-Osula F., Steele B. et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study // *Osteoporos. Int.* — 2009. — Vol. 20(8). — P. 1353-1362.
22. Leung F., Lau T-W., To M., Luk K-K., Kung A. Atypical femoral diaphyseal and subtrochanteric fractures and their association with bisphosphonates // *BMJ Case Reports.* — 2009; doi:10.1136/bcr.10.2008.1073.
23. Neviaser A.S., Lane J.M., Lenart B.A., Edobor-Osula F., Lorch D.G. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use // *J. Orthop. Trauma.* — 2008. — Vol. 22(5). — P. 346-350.
24. Nieves J.W., Bilezikian J.P., Lane J.M., Einhorn T.A., Wang Y., Steinbuch M., Cosman F. Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristics // *Osteoporos. Int.* — 2010. — Vol. 21. — P. 299-408.
25. Odvina C.V., Zerwekh J.E., Rao D.S., Maalouf N., Gottschalk F.A., Pak C.Y. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 1294-1301.
26. Park-Wyllie L.Y., Mamdani M.M., Juurlink D.N. et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women // *JAMA.* — 2011. — Vol. 305(8). — P. 783-789.
27. Reginster J., Minne H.W., Sorensen O.H. et al. Randomized trial of the effects of risendronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risendronate Therapy (VERT) Study Group // *Osteoporos. Int.* — 2000. — Vol. 11. — P. 83-91.
28. Rizzoli R., Akesson K., Bouxsein M., Kanis J.A. et al. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International

Osteoporosis Foundation Working Group Report // *Osteoporos. Int.* — 2011. — Vol. 22(2). — P. 373-390.

29. Rizzoli R., Burlet N., Cahall D., Delmas P.D. et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis // *Bone.* — 2008. — Vol. 42. — P. 841-847.

30. Schilcher J., Aspenberg P. Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate // *Acta Orthop.* — 2009. — Vol. 80(4). — P. 413-415.

31. Siris E.S., Pasquale M.K., Wang Y., Watts N.B. Estimating bisphosphonate use and fracture reduction among US women aged 45 years and older, 2001-2008 // *J. Bone Miner. Res.* — 2011. — Vol. 26. — P. 3-11.

32. Somford M.P., Draijer F.W., Thomassen B.J., Chavas-sieux P.M., Boivin G., Papapoulos S.E. Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: clues to the mechanism of increased bone fragility // *J. Bone Miner. Res.* — 2009. — Vol. 24. — P. 1736-1740.

33. US Food and Drug Administration. Ongoing safety review of oral bisphosphonates and atypical subtrochanteric femur fractures. FDA Drug Safety Communication; 2010. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm204127.htm>. Accessed January 27, 2011.

34. Visekruna M., Wilson D., McKiernan F.E. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93. — P. 2948-2952.

35. Whyte M.P. Atypical femoral fractures, bisphosphonates, and adult hypophosphatasia // *J. Bone Miner. Res.* — 2009. — Vol. 24. — P. 1132-1134.

36. Yates C.J., Bartlett M.J., Ebeling P.R. An atypical subtrochanteric femoral fracture from pycnodysostosis: A lesson from nature // *J. Bone Miner. Research.* — 2011. — Vol. 26. — P. 1377-1379.

Получено 01.03.12 ■

Головач І.Ю., д.м.н., професор
Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління
справами, м. Київ

Бісфосфонати і атипіві переломи стегна: сучасний стан проблеми і відповіді на дискусійні питання

Резюме. У статті наведені сучасні дані з оглядом літератури щодо спірного питання наявності зв'язку між тривалим прийомом бісфосфонатів і атипіві переломами стегна. Бісфосфонати на сьогодні є найпотужнішими модуляторами кісткової тканини з високими показниками ефективності, що підтверджено у високоякісних рандомізованих контрольованих клінічних випробуваннях з оцінкою частоти переломів як кінцевої точки. Водночас, починаючи з 2005 року, на медичних конгресах різного рівня прозвучала низка доповідей, а також були опубліковані спостереження незвичайних, низькоенергетичних, з атипіві локалізацією (підвертельних і діафізарних) переломів стегнової кістки. Була висловлена думка, що ці атипіві переломи можуть бути пов'язані із тривалим прийомом бісфосфонатів унаслідок їх негативного впливу на кістковий метаболізм. Однак численні дослідження і ретельний аналіз FDA не встановили зв'язку між тривалим прийомом бісфосфонатів і виникненням атипіві переломів кісток. Огляд отриманих даних не продемонстрував збільшення ризику переломів у жінок, які приймають бісфосфонати, і наявності чіткого зв'язку між тривалим прийомом бісфосфонатів і розвитком атипіві переломів стегна. Для переважної кількості пацієнтів з остеопорозом саме бісфосфонати є важливою й потужною зброєю проти переломів, та їх переваги набагато перевищують ризики їх використання. Таким чином, на теперішній час немає переконливих даних, які б остаточно підтвердили підвищений ризик цього типу переломів при тривалому прийомі бісфосфонатів, а також не визначено чітких механізмів, які б дозволили пояснити цей зв'язок.

Ключові слова: бісфосфонати, остеопороз, лікування, атипіві переломи стегна.

Golovach I.Yu., MD, Professor
Clinical Hospital «Feofaniya» of State Affairs Department,
Kyiv, Ukraine

Bisphosphonates and Atypical Hip Fractures: Current Status of Issue and Answers to Discussion Questions

Summary. The paper presents the recent data with the literature review on the controversial issue of the link between chronic administration of bisphosphonates, and atypical femoral shaft fractures. Bisphosphonates are now the most potent modulators of bone tissue with high efficiency, which is confirmed in high-quality randomized controlled trials to estimate the incidence of fractures as an endpoint. At the same time, since 2005, at medical congresses at various levels was heard several reports, as well as published observations of unusual, low-energy, with an atypical localization (subtrochanteric and diaphyseal) fractures of the femur, which occur in patients taking alendronate for 5–10 years. A concern was made that these atypical fractures may be associated with prolonged intake of bisphosphonates due to adverse effects of the latter on bone metabolism. However, numerous studies and thorough analysis of the FDA have not established a link between chronic administration of bisphosphonates and the occurrence of atypical fractures. Overview of the data showed no increase in fracture risk for women taking bisphosphonates, and the lack of a clear link between long-term intake of bisphosphonates and the development of atypical fractures of the hip. For the vast majority of patients with osteoporosis bisphosphonates are an important and powerful weapon against fractures and their benefits far outweigh the risks of their use. Thus, there is currently no convincing evidence to support an increased risk of this type of fracture with long-term bisphosphonates, and not clearly defined mechanisms to explain this relationship.

Key words: bisphosphonates, osteoporosis, treatment, atypical hip fractures, analysis of study results.